

PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR RESTORING BEDSORE AND DAMAGED SKIN**Publication number:** JP2000038342**Publication date:** 2000-02-08**Inventor:** HIRATA KENJI; KATO YUTAKA; NISHIMURA AKI;
YAMASHITA JUNYA**Applicant:** KYOWA YAKUHHIN KOGYO KK**Classification:****- International:** A61K9/06; A61K31/00; A61K31/70; A61K31/79;
A61K47/36; A61K47/38; A61P17/00; A61P17/02;
A61K9/06; A61K31/00; A61K31/70; A61K31/74;
A61K47/36; A61K47/38; A61P17/00; (IPC1-7):
A61K31/70; A61K9/06; A61K31/79; A61K47/36;
A61K47/38; A61P17/00; A61P17/02**- European:****Application number:** JP19990136255 19990517**Priority number(s):** JP19990136255 19990517; JP19980135060 19980518**Report a data error here****Abstract of JP2000038342**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical preparation for restoring bedsore and damaged skin in the form of an ointment containing active ingredients such as refined sugar and povidone-iodine having stability for a long period without using a shape retaining agent or a buffer agent, having extensibility and excellent in feeling of use. **SOLUTION:** This pharmaceutical preparation for restoring bedsore and damaged skin contains 0.5-5.0 wt.% of at least one kind selective from the group consisting of a lithium salt, a sodium salt, a magnesium salt, a potassium salt, a calcium salt, a zinc salt and an ammonium salt of alginic acid or the salts of a derivative of polysaccharides represented by the following formula [R1, R2 and R3 may each be same or different and at least one kind thereof is carboxymethyl group; the remaining groups are each hydrogen atom, methyl group or ethyl group; the bond between mutual pyranose rings may be an α -1,4 bond or a β -1,4 bond; (n) is a natural number] as a stabilizer in the pharmaceutical preparation for restoring the bedsore and damaged skin containing 50-90 wt.% of a sugar, 0.5-10 wt.% of povidone-iodine and 1-20 wt.% of water.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-38342

(P2000-38342A)

(43) 公開日 平成12年2月8日(2000.2.8)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 31/70		A 6 1 K 31/70	
9/06		9/06	
A 6 1 P 17/00		31/00	6 1 7
17/02			6 1 7 C
A 6 1 K 31/79		31/79	
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 10 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-136255

(22) 出願日 平成11年5月17日(1999.5.17)

(31) 優先権主張番号 特願平10-135060

(32) 優先日 平成10年5月18日(1998.5.18)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 593077308

共和薬品工業株式会社

大阪府大阪市淀川区西中島5丁目13番9号

(72) 発明者 平田 健二

兵庫県三田市ゆりのき台6丁目7番2号

共和薬品工業株式会社リサーチセンター内

(72) 発明者 加藤 裕

兵庫県三田市ゆりのき台6丁目7番2号

共和薬品工業株式会社リサーチセンター内

(74) 代理人 100067828

弁理士 小谷 悦司 (外2名)

最終頁に続く

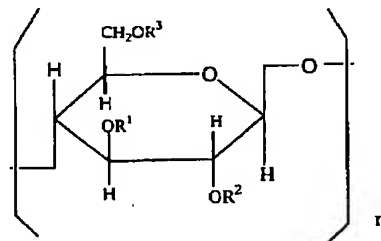
(54) 【発明の名称】 褥瘡・損傷皮膚修復用製剤

(57) 【要約】

【課題】 保形剤や緩衝剤を用いることなく、白糖及びポビドンヨードという有効成分が長期間の安定性を有し、しかも伸展性がある使用感に優れる軟膏状の褥瘡・損傷皮膚修復用製剤を提供する。

【解決手段】 糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%を含有する褥瘡・損傷皮膚修復用製剤において、安定化剤として、アルギン酸又は下式で表される多糖類誘導体のリチウム塩、ナトリウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩及びアンモニウム塩よりなる群から選択される少なくとも1種を0.5～5.0重量%含有する。

【化1】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 は同一又は異なってもよく、少なくとも1種がカルボキシメチル基であり、残りは水素原子、メチル基又はエチル基であり、ピラノース同士の結合は α -1,4結合でも、 β -1,4結合でもよい)

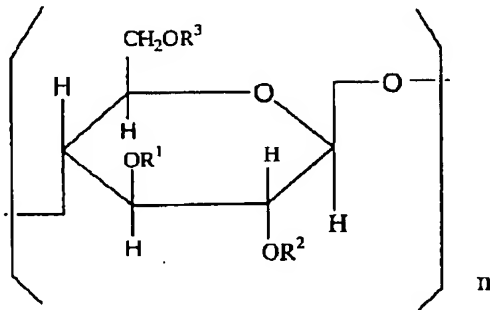
【特許請求の範囲】

【請求項1】 糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%を含有する褥瘡・損傷皮膚修復用製剤において、安定化剤として、アルギン酸のリチウム塩、ナトリウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩及びアンモニウム塩よりなる群から選択される少なくとも1種を0.5～5.0重量%含有することを特徴とする褥瘡・損傷皮膚修復用製剤。

【請求項2】 糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%を含有する褥瘡・損傷皮膚修復用製剤において、安定化剤として、アルギン酸の1価の塩を0.5～5.0重量%含有することを特徴とする褥瘡・損傷皮膚修復用製剤。

【請求項3】 糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%を含有する褥瘡・損傷皮膚修復用製剤において、安定化剤として、下式で表される多糖類誘導体のリチウム塩、ナトリウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩及びアンモニウム塩よりなる群から選択される少なくとも1種を0.5～5.0重量%含有することを特徴とする褥瘡・損傷皮膚修復用製剤。

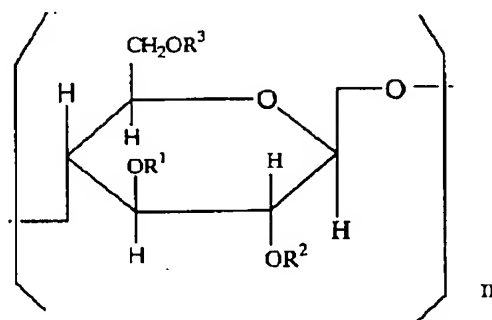
【化1】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 は同一又は異なってもよく、少なくとも1種がカルボキシメチル基であり、残りは水素原子、メチル基、又はエチル基であり、ピラノース同士の結合は $\alpha-1, 4$ 結合でも、 $\beta-1, 4$ 結合でもよく、 n は自然数である)

【請求項4】 糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%を含有する褥瘡・損傷皮膚修復用製剤において、安定化剤として、下式で表される多糖類誘導体の1価の塩を0.5～5.0重量%含有することを特徴とする褥瘡・損傷皮膚修復用製剤。

【化2】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 は同一又は異なってもよく、少なくとも1種がカルボキシメチル基であり、残りは水素原子、メチル基、又はエチル基であり、ピラノース同士の結合は $\alpha-1, 4$ 結合でも、 $\beta-1, 4$ 結合でもよく、 n は自然数である)

【請求項5】 金属の水酸化物を含有しない請求項1～4に記載の褥瘡・損傷皮膚修復用製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、褥瘡や損傷皮膚の修復に使用される安定な外用医薬製剤に関するもので、更に詳しくは、糖とポビドンヨードを有効成分として含有する軟膏状の褥瘡・損傷皮膚修復用製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】従来より、ショ糖類は創傷治癒作用を有すること、ポビドンヨードは、殺菌作用を有することが一般に知られており、イソジンゲル（明治製薬株式会社の商品名）などのポビドンヨード薬剤にグラニュー糖を混合して種々の損傷皮膚に塗布したときには、優れた皮膚修復効果が得られたことが報告されている〔病院薬学、第10巻、第5号315～322（1984）〕。しかし、白糖は酸性で加水分解して次第に転化糖（ブドウ糖1分子と果糖1分子）に変化し、ポビドンヨードは転化糖の還元作用で分解するために、白糖及びポビドンヨードの有効性を長期間維持できる製剤が求められていた。

【0003】長期間安定に保存できるポビドンヨード製剤として、特公平1-32210号公報に、糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%、及び製剤のpHを3.5～6に調整する緩衝剤を含有するもの、更にこれらに多糖類又はその誘導体から選ばれる保形剤を0.1～5重量%含有する損傷皮膚修復用製剤も報告されている。しかし、当該公報に記載された製剤は、日常の治療に使用する際、ガーゼ等への伸展性が十分でなく、またそれを損傷皮膚面に押し当てられた患者にとっては接触患部に異物感を覚えるのが現状である。従って、治療の現場においては、より容易にガーゼ等に伸展することができ、これを患者の患部に押し当てても異物感のない使いやすい製剤が望まれて

いる。

【0004】一方、伸展性の問題を回避し得る解決策として、ポビドンヨード製剤の粉末化を図った技術、即ち糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、並びにポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸、又はその塩、プルラン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース又はその塩から選ばれる水溶性高分子担体よりなる損傷皮膚修復用粉末製剤が提案されている（特開平8-12582号公報）。

【0005】粉末製剤は、散布投与できるので伸展性の問題が回避でき、また患部に直接塗布せずに用いることができるので、患部の痛み感が少なく済むという効果がある。しかし、このような粉末製剤の安定性及び治療効果の確実性は確認されていない。

【0006】本発明は、このような事情に鑑みてなされたものであり、その目的とするところは、白糖及びポビドンヨードという有効成分が長期間の安定性を有し、しかも伸展性がある使用感に優れた軟膏状の褥瘡・損傷皮膚修復用製剤を提供することにある。

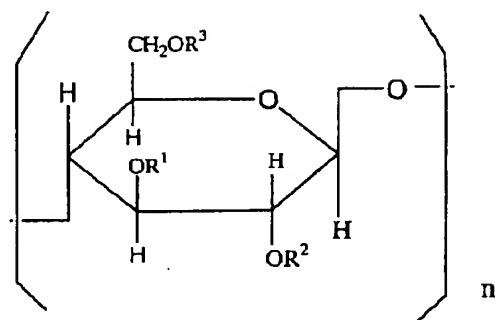
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、保形剤や緩衝剤を用いることなく、白糖及びポビドンヨードという有効成分を長期間安定に保持できる安定化剤を鋭意検討した結果、本発明を完成した。

【0008】すなわち、本発明の褥瘡・損傷皮膚修復用製剤は、糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%を含有する褥瘡・損傷皮膚修復用製剤において、安定化剤として、アルギン酸のリチウム塩、ナトリウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩及びアンモニウム塩よりなる群から選択される少なくとも1種、好ましくはアルギン酸の1価の塩を0.5～5.0重量%含有することを特徴とする。あるいは、安定化剤として、下式で表される多糖類誘導体のリチウム塩、ナトリウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩、及びアンモニウム塩よりなる群から選択される少なくとも1種、好ましくは当該多糖類誘導体の1価の塩を0.5～5.0重量%含有することを特徴とする。

【0009】

【化3】



【0010】（式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 は同一又は異なっているいてもよく、少なくとも1種がカルボキシメチル基であり、残りは水素原子、メチル基、又はエチル基であり、ピラノース同士の結合は $\alpha-1,4$ 結合でも、 $\beta-1,4$ 結合でもよく、 n は自然数である）

本発明の褥瘡・損傷皮膚修復用製剤は、金属の水酸化物を含有しないことが好ましい。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明に使用される糖は、非還元糖であり、例えば、スクロース、グルコース、蜂蜜、糖蜜等が挙げられ、その中でも日本薬局方記載の白糖、精製白糖が好ましく、特に精製白糖が好ましい。製剤における糖の含有率は、50～90重量%、好ましくは60～80重量%である。

【0012】ポビドンヨードとは、1-ビニル-2-ピロリドンの重合体とヨウ素の複合体であり、日本薬局方に記載されたものを用いればよい。製剤全体に対するポビドンヨードの含有率は、殺菌力を発現できる最低量の0.5重量%から10重量%である。

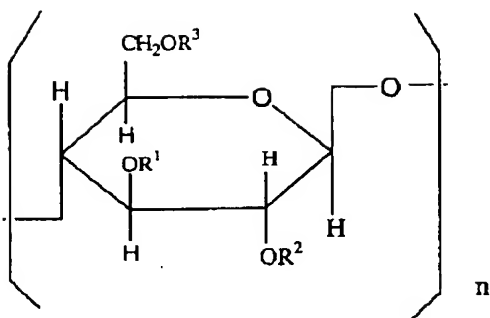
【0013】水は、1～20重量%配合される。水をこの程度の量を含有させることにより軟膏状の製剤とすることができる。

【0014】本発明に用いられる安定化剤とは、少量の添加量で製剤全体を至適pHである3.5～6.0とすることができるように、pH5.5以上の条件を満足する安定化剤のうち、白糖及び有効ヨウ素の安定性が従来の製剤と同程度又はそれ以上発揮できるものである。

【0015】このような条件を満足できる安定化剤は、アルギン酸の塩、又は下式で表される多糖類誘導体の塩である。

【0016】

【化4】



【0017】(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 は、の少なくとも1種が $-\text{CH}_2\text{COOH}$ であり、残りは水素原子、メチル基、又はエチル基であり、ピラノースの結合は $\alpha-1, 4$ 結合でも $\beta-1, 4$ 結合でもよく、 n は自然数である)

ここでアルギン酸とは、主として、 $\beta-1, 4$ -D-マンヌロン酸、 $\alpha-1, 4$ -L-グルロン酸の2種類のウロン酸からなる直鎖状多糖で、マンヌロン酸のみが1, 4-グリコシド結合してなるブロック(Mブロック)、グルロン酸のみが1, 4-グリコシド結合してなるブロック(Gブロック)、マンヌロン酸とグルロン酸がランダムに配列してなるブロック(ランダムブロック)のいずれが共存していてもよいブロックヘテロポリマーで、MブロックとGブロックの割合、ランダムブロックにおけるマンヌロン酸とグルロン酸の割合は、特に限定しない。従って、種々の褐藻類から抽出されるアルギン酸が該当する。また、アルギン酸の重合度、分子量も特に限定しないが、分子量が5万~20万のアルギン酸が一般的である。

【0018】本発明に用いられるアルギン酸塩は、このようなアルギン酸の塩で、マンヌロン酸及びグルロン酸の分子中のカルボキシル基が塩となったもので、アルギン酸リチウム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム等の1価の金属塩；アルギン酸カルシウム、アルギン酸マグネシウム、アルギン酸亜鉛等の2価の金属塩；アルギン酸アンモニウムなどが挙げられ、これらのうち、アルギン酸の1価の塩であるアルギン酸リチウム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸アンモニウムが好ましく用いられ、より好ましくはアルギン酸ナトリウムが用いられる。1価の塩の方が、安定化剤としての安定化効果が高いからである。

【0019】多糖類誘導体は、グルコピラノースの $\beta-1 \rightarrow 4$ グリコシド結合による鎖状高分子としてのセルロース誘導体、又はグルコピラノースの $\alpha-1 \rightarrow 4$ グリコシド結合による鎖状高分子としてのデンプン誘導体の水酸基の水素の少なくとも1つがカルボキシメチル基であり、残りは水素原子(水酸基が置換されないままの状態に該当)又はメチル基、エチル基のものをいう。カルボキシメチル基の置換度、メチル基又はエチル基の置換度は特に限定ない。このような多糖類誘導体としては、具体的

には、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース等のセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ等のデンプン誘導体が挙げられる。これらの多糖類誘導体の重合度(n)、分子量は特に限定しないが、一般に重合度100~2000程度、好ましくは100~1000程度、より好ましくは300~700程度である。

【0020】このような多糖類誘導体の塩とは、カルボキシメチル基におけるカルボキシル部分がリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩、及びアンモニウム塩となったもので、具体的には、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)、カルボキシメチルセルロースカリウム(CMC-K)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(CMC-Ca)、カルボキシメチルセルロースアンモニウム、カルボキシメチルエチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロースカリウム、カルボキシメチルエチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム(CMS-Na)、カルボキシメチルスターチカリウム、カルボキシメチルスターチアンモニウム、カルボキシメチルスターチカルシウムなどが挙げられる。これらのうち、1価の塩であるリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩が好ましく、より好ましくはナトリウム塩である。1価の塩、特にナトリウム塩が安定化剤としての安定化効果が高いからである。

【0021】これらの安定化剤は、1種又は2種以上混合して用いてもよいが、1種類だけ単独で用いることが好ましい。これらのアルギン酸塩は、それ自体止血効果を有し、肉芽再形成作用を有しているので、かかる意味からも褥瘡・損傷皮膚修復用製剤としての損傷皮膚修復効果を期待することができ、さらにこれらのアルギン酸塩は吸水性を有しているので、褥瘡からの滲出液を吸水して、白糖及びポビドンヨードによる皮膚修復効果の促進を期待できるからである。

【0022】以上のような安定化剤は、製剤中、0.5重量%以上、好ましくは1.0重量%以上、より好ましくは1.5重量%以上で、5.0重量%以下、好ましくは2.5重量%以下含有される。0.5重量%未満では安定化剤としての効果が十分ではないために、製剤における有効ヨウ素又は白糖の安定性が得られないからである。一方、5重量%を超えると、製剤が硬くなって、伸展性が低下するからである。

【0023】本発明の製剤には、上記必須成分のほか、必要に応じて、通常使用されている賦形剤、ポビドンヨードの可溶化剤を配合することができる。

【0024】賦形剤としては、例えば、ポリエチレングリコール400、1500、4000、6000、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール等のグリコール類；グリセリン、

ポリグリセリン等のグリセリン類；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー等が挙げられる。

【0025】可溶化剤としては、例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、グリセリン等が挙げられる。

【0026】本発明の製剤は、上記成分以外の配合を排除するものではないが、上記成分だけで白糖、有効ヨウ素の安定性を満足することができる。従って、緩衝剤や製剤の調製時のpHを3.5以上とするためのアルカリ性化合物（具体的には、NaOH、KOH等のアルカリ金属の水酸化物）を含有する必要がない。また、保形剤を添加しなくても、相分離を起こしたりせず、長期間保存できる安定な製剤を得ることができる。さらに、理由は明らかではないが、緩衝剤や保形剤を含有することなく、安定化剤で安定性を満足させた本発明の製剤は、塗布時の伸び（伸展性）、製剤の滑らかさをはじめとする使用感が、従来品よりも若干優れていた。さらにまた、安定化剤としてアルギン酸の金属塩、特にアルギン酸ナトリウム又はアルギン酸カルシウムを用いる場合には、安定化剤自体が有する止血効果、肉芽再形成効果、吸水効果により、より優れた褥瘡・損傷皮膚の修復効果を期待できる。

【0027】本発明製剤の製造方法は、特に限定しないが、例えば、精製水にポビドンヨード及び安定化剤を混合してポビドンヨード水溶液を調製し、この水溶液に白糖を投入して均一に混合する方法が挙げられる。可溶化剤や賦型剤を混合する場合には、ポビドンヨード水溶液を調製する際に添加混合してもよいし、調製した水溶液に添加混合してもよい。

【0028】

【実施例】〔測定方法〕

① pHの測定

試料1gに精製水を加え、全量を10mlとした水溶液について、pHメータ（HORIBA社製）を使用し、日本薬局方一般試験法のpH測定法に基づいて測定した。

【0029】②有効ヨウ素

試料5gを精密に量り、精製水40mlを加えて溶解後、Scotts StandardMethodsに準じて、デンプン試液2mlを指示薬として0.01Nチオ硫酸ナトリウム液で酸化還元滴定を行ない、溶液中の有効ヨウ素量を定量した。ブランクとして、ヨウ素を含まない溶液についても同様に滴定を行ない、ブランク中のヨウ素量を補正して、試料中の有効ヨウ素量を求めた。尚、0.01mol/lのチオ硫酸ナトリウム液1mlは、1.2690mgのヨウ素に該当するとした。

【0030】調製直後のヨウ素量を100%として、サンプリング時の残存率(%)で表す。

【0031】③白糖

精製白糖0.245gとなる量の試料を量り、精製水に溶かした後、さらに内標準液を加え、さらに水を加えて全体を50mlにした後、メンブランフィルターで濾過して得られた濾液を試料溶液とし、液体クロマトグラフ試験を行なって、ピークの高さ比(Q_T)を求めた。別に、精製白糖0.245gを量り、精製水に溶かした後、さらに内標準液を加え、さらに水を加えて全体を50mlにした液を標準溶液とし、同様に液体クロマトグラフ試験を行なってピークの高さ比(Q_S)を求め、下式により白糖量を求めた。

$$\text{白糖量} = 0.245 \text{ g} \times Q_T / Q_S$$

調製直後の白糖量を100%として、サンプリング時の残存率(%)で表す。

【0032】〔安定化剤の選択〕pH5.5以上の安定化剤として、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)、D,L-アラニン、カゼインナトリウム、尿素、塩化マグネシウムを用いた製剤a～fのpH安定性、白糖の安定性、有効ヨウ素の安定性を調べた。比較のために、特公平1-32210号公報に記載されている製剤のpH安定性、白糖の安定性、有効ヨウ素の安定性を調べた。

【0033】各製剤の配合組成は、表1に示す通りであり、以下の様にして調製した。

【0034】

【表1】

組成 (g)	従来例	a	b	c	d	e	f
白糖	70	70	70	70	70	70	70
ポビドンヨード	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ヨウ化カリウム	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
PEG	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
POEPOP	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
プルラン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
グリセリン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
クエン酸緩衝液	8.9	—	—	—	—	—	—
NaOH	0.8	—	—	—	—	—	—
アルギン酸ナトリウム	—	1.0	—	—	—	—	—
CMC-Na	—	—	1.0	—	—	—	—
DL-アラニン	—	—	—	2.0	—	—	—
カゼインナトリウム	—	—	—	—	2.0	—	—
尿素	—	—	—	—	—	1.0	—
塩化マグネシウム	—	—	—	—	—	—	1.0
精製水	—	8.7	8.7	7.7	7.7	8.7	8.7

【0035】すなわち、精製水に、ポビドンヨード、ヨウ化カリウム、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール（POEPOP）、安定化剤、さらに従来例の場合には緩衝液（0.05Mクエン酸緩衝液）を加えて十分攪拌し、さらにポリエチレングリコール400（PEG）及びグリセリンを加えて、攪拌した。練合機に精製白糖（従来例の場合には更に水酸化ナトリウム）を投入し、先に調製したポビドンヨード液を加え、保形剤（プルラン）を徐々に加えて均一に練合して、製剤を得た。

【0036】得られた製剤のうち、安定化剤として尿素、塩化マグネシウムを用いた製剤（e、f）は、水飴状の著しい変質が認められた。他の製剤（従来例及びa～d）について、50℃、75%で54日間保存し、調製直後、10日後、30日後、54日後のpH、白糖、有効ヨウ素について測定した。

【0037】測定結果を表2に示す。

【0038】

【表2】

		従来例	a	b	c	d
pH	直後	4.78	4.27	4.76	3.57	4.70
	10日後	—	4.18	4.83	3.17	3.45
	30日後	3.84	3.97	4.53	2.80	2.83
	54日後	3.89	3.71	4.35	2.94	2.47
白糖 (%)	直後	100	100	100	100	100
	10日後	—	95.0	100.1	98.9	99.3
	30日後	96.8	93.5	96.3	89.9	84.1
	54日後	92.9	86.3	96.1	83.1	0.0
有効ヨウ素 (%)	直後	100	100	100	100	100
	10日後	—	95.1	97.0	64.3	70.0
	30日後	92.3	87.8	86.2	0.0	48.2
	54日後	86.7	74.2	66.4	0.0	0.0

【0039】表2からわかるように、a～fの製剤は、いずれも調製時のpHを3.5～5.0とすることはできるが、有効ヨウ素及び白糖の安定性を満足できる安定化剤は、アルギン酸ナトリウムとカルボキシメチルセルロースナトリウムを含有させた製剤（a、b）だけであった。

【0040】一方、DL-アラニン、カゼインナトリウムを添加した製剤（c、d）は、調製直後のpHを白糖及びポビドンヨードが安定な範囲とすることができて、長期間の安定性は得られなかった。

【0041】〔安定化剤の効果〕従来例の製剤組成において、水酸化ナトリウムを除いた製剤（比較例1）、緩衝液を除いた製剤（比較例2）について、40℃、75%RHで10日間保存し、調製直後及び10日後のpH、有効ヨウ素、白糖の安定性を調べた。尚、水酸化ナトリウム、緩衝液を除いた場合は、代わりに精製水を加えることにより、全量を100gとなるようにした。結果及び配合組成を従来例、本発明製剤（実施例1）と併せて表3に示す。

【0042】

【表3】

	従来例	比較例1	比較例2	実施例1
白糖	70	70	70	70
ポビドンヨード	3.0	3.0	3.0	3.0
30化カリウム	0.7	0.7	0.7	0.7
P E G	14.0	14.0	14.0	14.0
POEPOPG	1.1	1.1	1.1	1.1
ブドウ糖	0.5	0.5	0.5	0.5
グリセリン	1.0	1.0	1.0	1.0
クエン酸緩衝液	8.9	8.9	—	—
NaOH	0.8	—	0.8	—
アルギン酸ナトリウム	—	—	—	1.0
精製水	—	0.8	8.9	8.7
pH	直後	4.78	3.36	4.32
	10日後	4.53	3.28	4.23
白糖 (%)	直後	100	100	100
	10日後	100.5	61.9	103.1
有効ヨウ素 (%)	直後	100	100	100
	10日後	93.0	96.0	100.9

【0043】表3から、従来のポビドンヨード製剤では、水酸化ナトリウムと緩衝液の双方が含有されていないと白糖の安定性を満足できないが、本発明実施例の製剤では、安定化剤の効果により、水酸化ナトリウム及び緩衝剤のいずれを含有しなくても白糖及び有効ヨウ素の安定性を満足できることがわかる。

【0044】〔アルギン酸ナトリウムの至適添加量〕表

	比較例3	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5
白糖	70	70	70	70	70
ポビドンヨード	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
30化カリウム	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
P E G	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
POEPOPG	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
ブドウ糖	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
グリセリン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
アルギン酸ナトリウム	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
精製水	9.7	9.2	8.7	8.2	7.7

【0046】比較例3及び実施例2～5の製剤を、50℃、75%RHで54日間保存して、調製直後、10日後、30日後、54日後のpH、白糖、有効ヨウ素の量を測定した。

4に示すように、製剤100g中のアルギン酸ナトリウムの含有量以外の組成は同じである製剤実施例2～5、及びアルギン酸ナトリウムを含有しない製剤（比較例3）を調製した。比較例3の製剤は、調製直後から水飴状となった。

【0045】

【表4】

【0047】測定結果を従来例と併せて、表5に示す。

【0048】

【表5】

		従来例	比較例3	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5
pH	直後	4.78	2.90	3.74	4.17	4.41	4.53
	10日後	—	2.42	3.64	4.16	4.28	4.43
	30日後	3.84	2.37	3.43	3.94	4.12	4.19
	54日後	3.89	2.42	3.35	3.71	3.91	4.14
白糖 (%)	直後	100	100	100	100	100	100
	10日後	—	0	90.5	97.7	100.4	97.0
	30日後	96.8	0	80.7	93.5	99.9	97.8
	54日後	92.9	0	60.3	85.8	94.4	97.6
有効ヨウ素 (%)	直後	100	100	100	100	100	100
	10日後	—	64.9	98.0	94.6	94.5	94.2
	30日後	92.3	57.8	95.1	90.7	86.1	86.5
	54日後	86.7	49.3	86.5	76.0	70.3	77.7

【0049】表5からわかるように、緩衝剤、水酸化ナトリウム、アルギン酸ナトリウムを含有しない製剤（比較例3）は、調製直後のpHが3.5以下で、白糖、有効ヨウ素のいずれの安定性も得られなかった。

【0050】アルギン酸ナトリウムの含有量が多くなるほど、製剤初期のpHは高くなる傾向にあり、アルギン酸ナトリウムの含有率が1.0～2.0重量%の製剤（実施例3～5）の白糖及び有効ヨウ素の安定性は同程度で、従来例と比べても同程度であるといえる。

【0051】〔保形剤の必要性〕アルギン酸ナトリウム

を含有し、さらに保形剤としてプルランを含有させた製剤（実施例7）と、含有しない製剤（実施例6）を調製した。実施例6、7及び従来例（緩衝剤、NaOH、及び保形剤を含有）を、40℃、75%RHで6ヵ月間放置した場合、及び50℃で54日間保存した場合のpH、白糖、有効ヨウ素の安定性を調べた。

【0052】配合組成及び測定結果を、夫々表6及び表7に示す。

【0053】

【表6】

組成 (g)	従来例	実施例6	実施例7
白糖	70	70	70
ポビドン	3.0	3.0	3.0
ヨウ化カリウム	0.7	0.7	0.7
PEG	14.0	14.0	14.0
POEPOPG	1.1	1.1	1.1
プルラン	0.5	—	0.2
グリセリン	1.0	1.0	1.0
クエン酸緩衝液	8.9	—	—
NaOH	0.8	—	—
アルギン酸ナトリウム	—	1.5	1.5
精製水	—	8.4	8.2

【0054】

【表7】

条件	測定項目	測定時	従来例	実施例6	実施例7
40℃ 75%RH	pH	直後	4.78	4.59	4.62
		1月後	4.19	4.55	4.53
		3月後	3.98	4.11	4.28
	白糖 (%)	直後	100	100	100
		1月後	98.5	97.5	98.5
		3月後	97.5	96.4	—
	有効ヨウ素 (%)	直後	100	100	100
		1月後	96.7	97.2	96.9
		3月後	91.7	90.5	89.5
50℃ 75%RH	pH	直後	4.78	4.59	4.08
		1.8月後	3.89	4.62	4.13
	白糖 (%)	直後	100	100	100
		1.8月後	92.9	91.5	94.5
	有効ヨウ素 (%)	直後	100	100	100
		1.8月後	86.7	78.0	79.3

【0055】表7からわかるように、本発明製剤は、従来例と比べて、有効ヨウ素については若干劣る場合も認められたが、pH及び白糖の安定性については、保形剤の有無に拘わらず、従来と同等以上の安定性を有していた。

【0056】〔塩の種類による安定化効果の差異〕アルギン酸の塩として、カリウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩、又はアンモニウム塩、あるいは多糖類誘導体の塩としてCMC-Na、CMC-Ca、CMS-Na、又は

クロスカルメロース-Naを安定化剤として用いて、表8又は表9のような組成を有する製剤（実施例8～15）を調製した。調製した製剤について、40℃、75%RHで3月間放置し、調製直後、放置1月後、3月後のpH、白糖、有効ヨウ素の安定性を調べた。

【0057】配合組成及び測定結果を、表8（実施例8～11）及び表9（実施例12～15）を示す。

【0058】

【表8】

		実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
白糖		70	70	70	70
ポビドン		3.0	3.0	3.0	3.0
ヨウ化カリウム		1.0	1.0	1.0	1.0
PEG		14.0	14.0	14.0	14.0
POEPOPG		1.1	1.1	1.1	1.1
グリセリン		1.0	1.0	1.0	1.0
精製水		8.4	8.4	8.4	8.4
アルギン酸カリウム		1.5	—	—	—
アルギン酸アンモニウム		—	1.5	—	—
アルギン酸カルシウム		—	—	1.5	—
アルギン酸亜鉛		—	—	—	1.5
pH	直後	4.53	4.57	3.92	3.96
	1月後	4.18	4.13	3.63	3.58
	3月後	3.94	3.79	2.70	2.69
白糖(%)	直後	100	100	100	100
	1月後	98.8	99.1	80.8	83.9
	3月後	96.1	93.8	33.8	15.2
有効ヨウ素(%)	直後	100	100	100	100
	1月後	88.3	83.2	89.2	81.8
	3月後	79.6	55.8	24.0	37.3

【0059】

【表9】

		実施例 1 2	実施例 1 3	実施例 1 4	実施例 1 5
白糖		70	70	70	70
ポリビニルアルコール		3.0	3.0	3.0	3.0
酸化カリウム		1.0	1.0	1.0	1.0
P E G		14.0	14.0	14.0	14.0
POEPOPG		1.1	1.1	1.1	1.1
グリセリン		1.0	1.0	1.0	1.0
精製水		8.4	8.4	8.4	8.4
CMC-Na		1.5	—	—	—
CMC-Ca		—	1.5	—	—
CMS-Na		—	—	1.5	—
クロスカルメロース-Na		—	—	—	1.5
pH	直後	4.59	4.59	4.53	4.57
	1 月後	5.25	4.11	4.28	5.06
	3 月後	5.03	3.53	4.03	4.69
白糖(%)	直後	100	100	100	100
	1 月後	100.6	94.6	98.5	98.5
	3 月後	99.7	73.3	90.6	95.8
有効成分 (%)	直後	100	100	100	100
	1 月後	89.8	80.5	95.1	88.8
	3 月後	71.3	38.8	81.8	66.4

【0060】表8からわかるように、アルギン酸の塩としては、カリウム塩及びアンモニウム塩が、カルシウム塩及び亜鉛塩よりも、pHの変化が少なく、白糖、有効ヨウ素の安定性に優れていた。また、表9からわかるように、多糖類の塩としては、ナトリウム塩がカルシウム塩よりもpHの変化が少なく、白糖、有効ヨウ素の安定性に優れていた。また、3月後に製剤の性状を観察したところ、アルギン酸カリウム、アルギン酸アンモニウム、CMC-Na、CMS-Na、クロスカルメロース-Naのいずれも直後から変化は認められなかったが、アルギン酸カルシウム、アルギン酸亜鉛は黒色の水飴状に変化しており、CMC-Caは一部水飴状に変化していた。

【0061】従って、安定化剤としては、1価の塩がより安定化効果が高いことがわかる。

【0062】

【発明の効果】本発明の褥瘡・損傷皮膚修復用製剤は、緩衝剤やアルカリ性化合物により製剤初期のpHを調整しなくても、さらには保形剤を含有させなくても、白糖及び有効ヨウ素が安定で長期間保存可能である。しかも、本発明の製剤は、塗布時の伸展性に優れ、また滑らかで使用感に優れている。

【0063】さらにまた、安定化剤として、アルギン酸塩を用いる場合には、アルギン酸塩の止血効果や肉芽再形成効果、吸水効果による損傷皮膚の修復効果の促進も有する。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

A 6 1 K 47/36
47/38

識別記号

F I

A 6 1 K 47/36
47/38

テームコード(参考)

(72)発明者 西村 亜希

兵庫県三田市ゆりのき台6丁目7番2号
共和薬品工業株式会社リサーチセンター内

(72)発明者 山下 順也

兵庫県三田市ゆりのき台6丁目7番2号
共和薬品工業株式会社リサーチセンター内